

Tafluprost/timolol en el tractament del glaucoma d'angle obert o la hipertensió ocular

Informe tècnic del Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica

Versió 2

14 de març de 2019



Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M^a de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Montserrat Gasol, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Pilar Hereu, Susana Lastra Rosa Madridejos, Amando Martín-Zurro, Manuel Masegosa, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Ruth Puig-Peiró, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Dra. Marta Pazos (Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona) i Dra. Marta Castany (Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Vall d'Hebron).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Diego Mena i Montse Gasol.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Tafluprost/timolol per a la reducció de la pressió intraocular (PIO) en pacients adults amb glaucoma d'angle obert o hipertensió ocular. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2017, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edició 2017: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	6
3. Àrea descriptiva del medicament.....	8
Tafluprost/timolol en combinació a dosis fixes (Taptiqom®).....	8
3.1. Mecanisme d'acció	8
3.2. Indicacions aprovades i data d'autorització	8
3.3. Posologia i forma d'administració.....	8
3.4. Utilització en poblacions especials	9
3.5. Dades farmacocinètiques.....	9
4. Evidència disponible	9
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
6. Avaluació de la seguretat	11
6.1. Esdeveniments adversos.....	11
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	12
6.3. Pla de gestió de riscos.....	13
7. Validesa interna i aplicabilitat	14
8. Àrea econòmica.....	15
8.1. Cost incremental.....	15
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	16
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	17
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	17
Avaluacions d'altres organismes.....	18
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	19
Bibliografia.....	20

1. Punts clau

- La combinació a dosis fixes de tafluprost/timolol (TTF) és la segona presentació comercialitzada sense conservants d'administració diària d'un anàleg de les prostaglandines (aPG) i un betablocador (BB), els grups farmacològics habitualment recomanats com a primera línia.
- La indicació es restringeix als pacients adults amb glaucoma d'angle obert o hipertensió ocular amb una resposta insuficient a la monoteràpia tòpica amb BB o aPG, que necessitin una teràpia combinada i que es beneficiarien d'un col·liri sense conservants.
- TTF ha mostrat superioritat respecte a les monoteràpies en la reducció de la pressió intraocular (PIO) als tres mesos. Les diferències absolutes van ser d'una magnitud modesta: 0,89 mmHg respecte a timolol (dos cops al dia) i 1,52 mmHg respecte a tafluprost (un cop al dia).
- TTF va demostrar la no inferioritat respecte als monocomponents administrats de forma concomitant (TAF + TIM). No obstant això, s'observa una tendència numèrica de TAF + TIM d'obtenir reduccions de PIO lleugerament majors.
- No es disposa d'estudis que avaluïn variables no subrogades de la patologia, qualitat de vida, que comparin TTF davant d'altres combinacions d'hipotensors oculars o d'altres presentacions amb conservants o sense.
- Les principals reaccions adverses associades al tractament amb TTF van ser similars als dels monocomponents, i van ser majoritàriament sistèmiques les relacionades amb timolol i locals les relacionades amb tafluprost. Els estudis no mostren cap reacció de rellevància no detectada prèviament. El perfil de seguretat dels monocomponents és conegut pel freqüent ús d'aquests en monoteràpia.
- TTF s'administra una vegada al dia, la qual cosa comporta un cert avantatge a nivell posològic, ja que l'administració per separat dels monocomponents consta de 3 instil·lacions diàries. D'altra banda, l'exposició a timolol és lleugerament inferior en la combinació a dosis fixes, probablement perquè timolol s'administra dues vegades al dia com a monocomponent.
- El cost farmacològic de TTF és inferior a la suma dels monocomponents, però lleugerament més costós que l'altra combinació d'un aPG/BB sense conservants. El seu cost també és superior a altres alternatives sense conservants de referència (timolol + latanoprost) com a monocomponents. El cost és molt superior respecte a altres formulacions d'un aPG i un BB amb conservants.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENTS PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES (CATEGORIA C)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El glaucoma és una neuropatia òptica degenerativa crònica que afecta el nervi òptic i es manifesta clínicament per una pèrdua del camp visual (visió perifèrica) que pot arribar a ser total. És la segona causa de ceguera al món després de les cataractes, tot i que a diferència d'aquestes la ceguera que provoca és irreversible.¹

La prevalença global del glaucoma en la població de 40 a 80 anys és del 3,54%.² En pacients de raça blanca, el glaucoma es presenta en un 2% en persones > 40 anys i augmenta amb l'edat.³ L'any 2013 el nombre de persones d'entre 40 i 80 anys amb glaucoma arreu del món es va estimar en 64,3 milions.^{2,4} S'estima que aproximadament el 50% dels pacients amb glaucoma no estan diagnosticats.

El glaucoma pot ser primari, és a dir, es presenta en absència d'anomalies congènites o malaltia ocular, o secundari a diferents processos (uveïtis, traumatismes, pseudoexfoliació, corticoides, retinopatia, etc.). Segons l'angle iridocorneal es classifica en glaucoma d'angle obert (GAO) o d'angle estret.

El tipus més freqüent en el nostre entorn és el glaucoma primari d'angle obert (GPAO). El GPAO és una malaltia crònica i bilateral, encara que generalment asimètrica, en què es produeix una pèrdua irreversible de fibres del nervi òptic i alteracions de la funció visual, amb un angle de càmera anterior obert. Es considera com a glaucoma establert quan hi ha un dany al nervi òptic i/o defecte visual. En el 70% dels casos s'associa amb un augment de la PIO. Quan els nivells de PIO són superiors als normals, però no es detecten signes de lesió del nervi òptic ni alteracions del camp visual, es considera que un pacient presenta hipertensió ocular (HTO). En un estudi fet en població espanyola, la prevalença de GPAO en pacients de 40-80 anys va ser del 2,1% i de 1,7% d'HTO.⁵

L'interval normal de PIO es troba entre 10 i 21 mmHg, i es considera HTO a partir de 22 mmHg. La PIO sol ser similar en ambdós ulls i està sotmesa a un ritme circadiari, amb valors màxims al matí (6 h) i mínims a la nit (22-24 h), amb oscil·lacions que no solen sobrepassar els 3-4 mmHg.

Entre els principals factors de risc per al desenvolupament del glaucoma, es troben la PIO elevada (encara que un terç dels pacients amb GPAO presenta valors normals de pressió), l'edat avançada, l'origen africà o afrocaribeny, els antecedents familiars de glaucoma i altres factors com la miopia, la pseudoexfoliació, la diabetis *mellitus* i un gruix corneal central prim.

El diagnòstic del glaucoma es basa en la visualització del nervi òptic (oftalmoscòpia), l'avaluació del camp visual (campimetria), la determinació de la PIO (tonometria), l'avaluació de l'estructura anatòmica de l'angle anterior de l'ull (gonioscòpia), l'estudi de l'estructura del nervi òptic (tomografia de coherència òptica) i l'estudi del gruix de la còrnia (paquimetria). Un cop diagnosticat cal realitzar un seguiment de per vida per poder detectar si el camp visual s'està deteriorant i per establir la taxa de progressió i consegüentment adoptar l'estratègia terapèutica més adequada.

El GAO habitualment progressa lentament i no sol manifestar cap símptoma fins a fases molt avançades de la malaltia, quan l'afectació del camp visual és tan extensa que interfereix en l'activitat diària; per aquest motiu, se sol diagnosticar en revisions rutinàries oftalmològiques. El pronòstic en el moment del diagnòstic serà diferent en funció del grau de la malaltia, el tipus de glaucoma, la PIO basal i l'edat del pacient. També dependran de la resposta al tractament, de l'adherència a la teràpia i de l'esperança de vida entre d'altres.

Segons un estudi observacional,⁶ el pronòstic sense tractament va ser pitjor en el glaucoma pseudoexfoliatiu (GAO secundari) seguit pel GPAO amb PIO elevada i, finalment, del GPAO amb pressions normals. En un estudi⁷ amb una mitjana de 15 anys de seguiment de pacients en tractament, el 27% van desenvolupar ceguera d'un ull i el 9% dels dos.

2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu del tractament del glaucoma és prevenir pèrdues significatives de la visió del pacient mitjançant la disminució de la PIO. Es disposa d'evidència que ha demostrat que la reducció de la PIO retarda la progressió, inclús també en GAO de pressió normal,⁸ i redueix la incidència de GAO en pacients amb HTO. Estudis aleatoritzats han mostrat que per cada mmHg de disminució de la PIO respecte dels valors basals, es redueix en aproximadament un 10% la probabilitat de progressió.⁹⁻¹²

Per a cada pacient s'ha de definir el rang objectiu de PIO amb el qual es consideri que no hi haurà progressió de la malaltia. La PIO objectiu és un concepte dinàmic que necessita reavaluar-se en cada visita en funció de la progressió de l'alteració del camp visual, morfologia del nervi òptic, edat, esperança de vida i d'altres factors.

Davant un GPAO establert, el tractament s'inicia habitualment en el moment del diagnòstic, atès que ha estat demostrat que el tractament és més eficaç quan més precoçment s'instauri.⁹⁻¹¹

Els pacients amb HTO han de ser avaluats periòdicament per determinar si hi ha conversió a GPAO. Tanmateix, en alguns casos en què hi ha factors de risc de conversió d'HTO a GPAO addicionals (gruix corneal prim, PIO molt elevada, edat avançada i altres) es pot tractar tot i l'absència de lesió del nervi òptic.^{6,9-10,13}

En l'actualitat, les opcions disponibles per al tractament del glaucoma són la farmacoteràpia, la cirurgia i el tractament amb làser. El tractament farmacològic constitueix el tractament d'elecció (primer esglau terapèutic) per a la gran majoria dels pacients amb GAO lleu o moderat. La cirurgia i el làser habitualment es reserven per a aquells casos que no responen al tractament amb fàrmacs o casos greus de GAO.⁹⁻¹¹

Actualment, hi ha comercialitzats 5 classes de medicaments per al tractament del GAO i l'HTO: anàlegs de prostaglandina (aPG) (bimatoprost, latanoprost, tafluprost, travoprost), betablocadors (BB) (timolol, betoxalol, carteolol), agonistes dels receptors alfa-adrenèrgics (α -agonistes) (brimonidina, apraclonidina), inhibidors de l'anhidrasa carbònica (iAC) (acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida), miòtics o parasimpaticomimètics (pilocarpina).⁹⁻¹²

El tractament farmacològic s'inicia amb una monoteràpia per via oftàlmica. Quan el tractament no sigui efectiu s'han de revisar l'adherència i la tècnica d'administració; si aquestes són adequades o la medicació produeix efectes adversos, es recomana interrompre el fàrmac i administrar un fàrmac diferent. Així mateix, si el tractament aconsegueix reduir la PIO, però sense assolir la PIO objectiu prevista, es recomana afegir un altre fàrmac, ja sigui mitjançant administració concomitant o en combinacions a dosis fixes.⁹⁻¹¹ S'ha estimat que aproximadament el 40% dels pacients amb GAO requeriran 2 o més fàrmacs en els 5 anys des del diagnòstic.¹⁴

Per al tractament del GAO es consideren d'elecció els aPG i els BB (amb el latanoprost i el timolol com a referents del seu grup), els quals aconsegueixen reduccions de la PIO de 25-33% i 20-25%, respectivament. Els α -agonistes, els iAC i els agents parasimpaticomimètics produeixen reduccions de la PIO menors, per la qual cosa estan recomanats com a alternativa als de primera línia quan no hi ha resposta, quan no es toleren o com a tractament additiu. Tots els tractaments tòpics poden produir efectes adversos locals i sistèmics que poden ser greus i determinar la selecció o el canvi del medicament. A l'annex 2, es mostren les principals característiques i efectes adversos dels medicaments oftàlmics per al tractament del GAO i l'HTO.

Actualment, es troben disponibles 8 combinacions a dosis fixes (CDF), incloent-hi l'avaluada en aquest informe. D'aquestes combinacions, 7 contenen un betablocador (timolol). Els avantatges potencials proposats per les CDF és que presenten una administració més senzilla, que s'evita el problema de dilució o rentatge que es pot presentar per l'administració consecutiva de diferents col·liris, i que disminueix l'exposició a conservants. Tanmateix, presenten l'inconvenient de la dificultat d'identificar el component responsable d'un efecte advers i la dificultat d'ajustar la pauta de cada component.

Diversos estudis preclínic i revisions¹⁵⁻¹⁶ reporten que diferents conservants presents en els productes oftàlmics poden produir i/o exacerbar alteracions preexistents de la superfície ocular. Concretament, es postulen diferents reaccions adverses oculars degudes al clorur de benzalconi, excipient present en el 74% de les preparacions oftàlmiques.¹⁷⁻¹⁸

Quan s'utilitza en els col·liris, el clorur de benzalconi s'ha associat amb diferents queratopaties, irritació dels ulls i alteració del color de les lents de contacte. Tot i això, un document de l'EMA que va revisar aquestes dades, va concloure que aquestes afirmacions no es poden extreure dels resultats dels assaigs clínics.¹⁹ Segons aquest document, malgrat que alguns estudis clínics van mostrar que el clorur de benzalconi pot augmentar la inflamació de la conjuntiva, afectar la còrnia i provocar una major incidència d'efectes adversos a llarg termini, aquests resultats no van ser consistents en els diferents estudis i no és possible recomanar un límit de seguretat per a la població en general.

Respecte als col·liris sense conservants, presenten un cost superior a les formulacions convencionals. Així, tal com cita la indicació, aquests col·liris s'han d'utilitzar només en pacients que es puguin beneficiar d'aquesta absència de conservant. L'acotament d'aquest tipus de pacient és complex i les guies de pràctica clínica en prioritzen l'ús en pacients amb al·lèrgia documentada.

L'ús de col·liris sense conservants pot ser d'utilitat, segons indica un consens de l'EMA publicat el 2009 i un del 2014,¹⁸⁻¹⁹ en pacients que no toleren els conservants. S'identifica una possible utilitat en nens, especialment en nounats i a llarg termini en aquells pacients amb llagimeig anormal i/o malalties de la superfície ocular. Amb la intenció d'harmonitzar les recomanacions de les fitxes tècniques dels productes amb aquest excipient, va incloure que pot causar irritació ocular i diferents advertències amb l'ús de les lents de contacte.

A Catalunya,^a durant el període de maig 2016 a maig 2017 es va dispensar ≥ 1 hipotensor ocular a 169.746 adults diferents a càrrec del CatSalut, això va correspondre a una despesa de 26,5 M€. D'aquests pacients, al 41,4% se'ls va dispensar una CDF.

Els grups farmacològics més utilitzats són els aPG i BB, que es distribueixen de manera similar, amb aproximadament 92.000 pacients tractats en cada grup. El següent grup més utilitzat són els iAC, amb 28.090 pacients seguit dels agonistes alfa, amb 10.771 pacients. Dels aPG, el latanoprost és el més utilitzat per a la majoria dels pacients ($n = 68.000$) i dels BB el timolol. Dels iAC, la brinzolamida és el principi actiu més utilitzat i dels alfa-agonistes la brimonidina.

En un tall transversal realitzat el juny de 2017 s'ha observat que un 54,6% dels pacients va tenir en prescripció activa d'un hipotensor oftàlmic en monoteràpia, un 31,6% en biteràpia i un 13,8% amb triple teràpia. De tots els pacients tractats, se'ls havia prescrit una CDF a un 38,7%. Dels pacients amb biteràpia i triple teràpia el 83,1% dels pacients portaven una CDF.

Respecte als col·liris sense conservants, la despesa total anual (maig 2016 – maig 2017) va ser de 5,8 M€ (21,9% del total), i van rebre'ls 39.000 pacients diferents. Respecte a les presentacions a dosis fixes sense conservants, 8.781 pacients van rebre'ls amb una despesa associada d'1,4 M€.

^a Font: dades del fitxer de prestació farmacèutica del Servei Català de la Salut

3. Àrea descriptiva del medicament¹⁹

Taula 1. Identificació i característiques del producte avaluat

Tafluprost/timolol en combinació a dosis fixes (Taptiqom®)	
Laboratori	Santen Oy
Presentacions	Taptiqom® 15 mcg/ml + 5 mg/ml col·liri en solució en envàs unidosi; 30 envàs unidosi
Excipients de declaració obligatòria	Glicerol, hidrogen fosfat de sodi dodecahidrat, edetat de disodi, polisorbat 80, hidròxid de sodi (E-524)
Codi ATC	S01ED51
Procediment d'autorització	Descentralitzat (país de referència Alemanya)
Data de comercialització	1.5.2016
Condicions de dispensació	Recepta mèdica

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció¹⁹

Tafluprost (TAF) i timolol (TIM) redueixen la PIO a través de dos mecanismes diferents: l'àcid de tafluprost, el metabòlit biològicament actiu, és un agonista del receptor FP prostanoide humà, que redueix la PIO degut a l'augment del flux de sortida uveoescleral de l'humor aquós. El TIM és un BB no selectiu, el seu mecanisme d'acció està relacionat amb la reducció de la formació d'humor aquós i en alguns estudis també amb un lleuger augment del flux de sortida.

3.2. Indicacions aprovades i data d'autorització

Autorització descentralitzada: 22.7.2015; autorització AEMPS: 10.5.2016.

- Reducció de la PIO en pacients adults amb GAO o HTO que presentin una resposta insuficient a la monoteràpia tòpica amb BB o aPG, que necessitin una teràpia combinada i que es beneficiarien d'un col·liri sense conservants.

3.3. Posologia i forma d'administració

Una gota de col·liri un cop al dia instil·lat al sac conjuntival de l'ull o els ulls afectats. Es recomana que després de la instil·lació es tanqui l'ull suaument i es faci oclusió del conducte nasolacrimal durant 2 minuts per reduir l'absorció sistèmica i augmentar l'activitat a nivell local.

Si s'utilitza més d'un medicament oftalmològic tòpic, s'han d'administrar amb un interval de separació d'almenys 5 minuts. Les lents de contacte s'han de retirar abans d'instil·lar el col·liri i no tornar a posar-les abans de 15 minuts.

Requereix conservació en nevera. Els envàs unidosi oberts i la solució sobrant s'han de rebutjar immediatament després d'usar-los.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No requereix ajust de dosi.
Pediatría	No està indicat en menors de 18 anys.
Insuficiència renal/hepàtica	No ha estat estudiat en aquests pacients, per la qual cosa s'ha d'utilitzar amb precaució.
Embaràs	No s'ha d'utilitzar durant l'embaràs excepte si fos clarament necessari (en cas de no disposar de cap altra opció de tractament).
Lactància	Tot i no ser previsible que cap component s'excreti a la llet materna a les dosis terapèutiques, com a mesura de precaució, no es recomana la lactància si cal tractar amb la combinació tafluprost/timolol.

3.5. Dades farmacocinètiques

Després de l'administració oftàlmica, ambdós principis actius s'absorbeixen a través de la còrnia. TAF passa a la circulació sistèmica i les concentracions plasmàtiques baixen per sota del límit de detecció abans de 30 minuts. Les concentracions màximes de TIM van ser de 840 ± 520 pg/ml amb exposicions totals lleugerament inferiors a l'administració del monocomponent, probablement perquè aquest s'administra dues vegades al dia i amb la combinació només una. TAF es metabolitza per hidròlisi i, posteriorment, per glucoronidació i beta-oxidació. TIM es metabolitza per via hepàtica a través del CYP2D6 en metabòlits inactius que s'excreten per via renal.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals d'abril de 2017. La combinació a dosis fixes de TIM i TAF (TTF) està autoritzada mitjançant un procediment d'autorització descentralitzat, en el qual Alemanya va actuar de país de referència.

L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de TTF prové de 2 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) fase III en pacients amb GAO o HTO que es consideren pivots.²¹⁻²² Un d'ells és un estudi de superioritat que compara TTF amb les respectives monoteràpies i l'altre és un ACA de no inferioritat respecte als dos monocomponents administrats de forma concomitant.

Adicionalment, es disposa d'una anàlisi *post hoc* en la subpoblació amb glaucoma pseudoexfoliatiu que no s'inclou a l'informe, ja que es tracta d'una anàlisi no preespecificada que inclou un nombre de pacients molt baix.²³

No es disposa de cap assaig comparatiu davant d'altres antiglaucomatosos en monoteràpia o en combinació.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Els estudis pivot inclosos van ser dos ACA fase III, amb cegament doble, multicèntrics en població amb GAO o HTO i necessitat d'intensificació de la teràpia. Els criteris d'exclusió dels estudis van ser molt similars en els estudis i disponibles a la taula 3.

L'estudi de **Pfeiffer et al.**²¹ va tenir un disseny de superioritat amb aleatorització estratificada per demostrar la superioritat de les monoteràpies respecte a la biteràpia en pacients pretractats en monoteràpia. Va tenir una durada de 6 mesos, tot i que la variable principal es va analitzar als 3 mesos.

L'estudi de **Holló et al.**²² és un ACA dissenyat per demostrar la no inferioritat de TTF sobre els monocomponents administrats concomitantment administrats en col·liris separats. El disseny resumit d'ambdós estudis es pot consultar a la taula 3.

Taula 3. Característiques dels estudis pivot

	Holló et al.	Pfeiffer et al.
Disseny	CD, multicèntric, multinacional (UE), fase 3, grups paral·lels, no inferioritat.	CD, multicèntric, multinacional, fase 3, aleatorització estratificada, superioritat.
Nombre de pacients	400	564
Criteris d'estratificació	-	Pacients pretractats amb un aPG o TIM.
Criteris d'inclusió	Adults amb un LogMAR > 0,6, necessitat de reducció farmacològica de la PIO a criteri de l'investigador, PIO ≥ 23 mmHg al matí, PIO ≤ 36 en qualsevol moment.	Adults pretractats amb un aPG o TIM. Altres criteris d'inclusió van ser una PIO ≥ 20-22 mmHg (pretractats amb aPG o TIM, respectivament), un augment de 2 mmHg en la PIO diürna entre la visita basal i el final de la fase de període de tempteig (<i>run-in</i>) i un LogMAR ≥ 0,6. ^b
Criteris d'exclusió	Embaràs o previsió d'embaràs, lactància, anormalitats corneals que no permetin la tonometria, cirurgia corneal o de filtració prèvia, contraindicació als components, qualsevol cirurgia ocular els 6 mesos anteriors, defectes del camp visual avançats, previsió de progressió durant el període d'estudi, risc de tancament de l'angle, utilització de lents de contacte i impossibilitat de discontinuar la medicació ocular hipotensora en el període de rentatge.	
Durada	6 mesos	6 mesos
Grup intervenció	TTF 1 cop/dia (n = 201)	TTF 1 cop/dia (TTF _T n = 95 ; TFF _{aPG} n = 188)
Grup control	TIM 2 cops/dia + TAF 1 cop/dia (n = 199)	TIM 2 cops/dia (n = 94); TAF 1 cop/dia (n = 187)
Variable principal i tipus d'anàlisi	Reducció de la PIO diürna al mes 6 en el pitjor ull, PP.	Reducció de la PIO diürna al mes 3 en el pitjor ull, ITT.
Càlcul de mida mostral	Calculat amb un marge de no inferioritat d'1,5 mmHg, 4,0 punts de canvi en PIO i un abandonament del 20%.	Calculat per trobar diferències de 2 mmHg en l'estrat de timolol i 1,5 mmHg en l'estrat de l'aPG i un abandonament del 20%.

aPG: anàleg de prostaglandina; CD: cegament doble; ITT: intenció de tractar; LogMAR: *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*; PIO: pressió intraocular; PP: per protocol; TAF: tafluprost; TIM: timolol; TTF: tafluprost/timolol a dosis fixes; TTF_T: tafluprost/timolol a dosis fixes de l'estrat de pacients pretractats amb timolol; TFF_{aPG}: tafluprost/timolol a dosis fixes de l'estrat de pacients pretractats amb anàlegs de prostaglandines; UE: Unió Europea.

Variables utilitzades als assaigs

La variable principal dels estudis pivot va ser la diferència mitjana respecte al basal de la PIO diürna en el pitjor ull. En l'estudi de Pfeiffer et al. es va a considerar al mes 3 i es va mesurar a les 8 h, a les 10 h, a les 16 h i a les 20 h. En l'estudi de Holló et al. es va a considerar als 6 mesos i es va mesurar a les 8 h, a les 10 h i a les 16 h. La diferència es defineix com la mitjana de totes les mesures.

Les variables secundàries van ser similars en els estudis i es van incloure diferents paràmetres de variacions de la PIO: canvi mitjà de la PIO diürna respecte al basal a la setmana 2 i 6 i als 3 i 6 mesos; la PIO mitjana en cada moment de mesura i en cada visita; percentatge de responedors, definits com una disminució de PIO del basal ≥ 20% i en intervals creixents de 5% (20%, 25%, 30% i 35%).

Característiques dels pacients inclosos

L'estudi de **Pfeiffer et al.** va incloure pacients pretractats en monoteràpia amb aPG o TIM per un GAO primari (73,9%), HTO (22,3%) i en menor proporció glaucoma pseudoexfoliatiu (2,8%) i glaucoma pigmentari (0,9%). Les PIO basals van ser de 25,5-26,9 mmHg i en general comparables.

L'estudi de **Holló et al.** va incloure un 28%-31% de pacients no pretractats amb hipotensors oculars. Aproximadament, el 70% de pacients van ser inclosos per un GAO primari, el 22% per una HTO i un 7,5-9% per un GAO secundari. L'edat mitjana i la PIO basal van ser 64 anys i entre 24-26 mmHg,

^b Escala LogMAR (de l'anglès, *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*): escala de base logarítmica que mesura l'agudesia visual. Té un rang de -0,3 a 1, on les puntuacions altes descriuen una pitjor agudesia visual. Es considera que els pacients amb LogMAR ≥ 0,5-0,6 tenen una "visió baixa" (agrupa discapacitat visual moderada i discapacitat visual greu).

respectivament i comparables entre els grups. Dels 400 pacients (ITT = 397), 373 van completar l'estudi (població PP), un 95,5% en el grup del TIM + TAF i un 91,0% en el TTF.

Resultats

A l'estudi de **Pfeiffer et al.**, en l'estrat de pretractats amb TIM va disminuir la PIO entre 6,5 i 8,1 mmHg en el braç de TIM i entre 7,1 i 9,0 mmHg en el braç de TFF, amb una diferència de -0,885 mmHg (IC95% -1,745 a -0,024; $p = 0,044$). En l'estrat de pretractats amb un aPG la PIO va disminuir entre 6,8 i 7,4 mmHg en el braç de TAF i en el de TFF entre 8,2 i 9,0 mmHg, amb una diferència de -1,516 mmHg (IC95% 2,044 a -0,988; $p < 0,001$). Respecte als percentatges de responedors en l'estrat de TIM es descriu que són coherents amb la variable principal, però no es donen les dades, només per a disminucions del 35%, on no es va aconseguir la significació (33,7% TTF vs. 23,7% TIM; $p = 0,081$), i en l'estrat de pretractats amb aPG hi va haver diferències per a tots els percentatges, però només es publiquen les dades de disminucions de 30% i 35% (p. ex. 35% de reducció PIO: 38,2% TFF vs. 23,6% TAF).

A l'estudi de **Holló et al.**, als 6 mesos les reduccions absolutes de PIO van ser de 7,3-9,1 mmHg en el braç de TFF i 7,5-9,4 mmHg en el de TIM + TAF. La diferència entre els tractaments en la població PP va ser 0,308 mmHg (IC95% de -0,194 a 0,810) i coherent en la població ITT. Com el límit superior de l'IC no va superar l'1,5, s'aconsegueix la no inferioritat. Tampoc es van observar diferències en el percentatge de responedors, tot i que no està disponible la taxa de responedors amb una disminució de la PIO del 20%. La resta de variables secundàries també van ser coherents.

En general, tot i que la combinació a dosis fixes demostra la no inferioritat en aquest estudi, hi ha una tendència numèrica a una lleugera eficàcia superior dels monocomponents administrats conjuntament que no aconsegueix la significació estadística, excepte en la diferència de la PIO a la setmana 2.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat de TTF ha estat avaluada en ACA fase I i III i assaigs de suport amb TTF amb conservants (DE-111) en el *public assessment report* realitzat per Alemanya.²⁴

Les reaccions adverses (RA) descrites en la fitxa tècnica són com a freqüents: hiperèmia conjuntival/ocular, pruija ocular, dolor ocular, canvis a les pestanyes (longitud, gruix i densitat), decoloració de les pestanyes, irritació ocular, sensació de cossos estranys als ulls, visió borrosa, fotofòbia. No hi va haver cap reacció catalogada com a molt freqüent. També es fa referència a les possibles RA dels monocomponents que es poden consultar a la fitxa tècnica d'aquests.

En l'estudi de **Holló et al.**, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser comparable, amb unes taxes de 41,4% en el grup de TTF i un 44,2% en el grup TIM + TAF. Els EA més freqüents associats a la TTF (> 3 pacients) van ser hiperèmia (8%), creixement de les pestanyes, espessiment lacrimal, decoloració lacrimal, irritació ocular i dolor ocular.

En ambdós braços va descendir lleugerament la pressió arterial (PA) i la freqüència cardíaca entre les 8 h i les 10 h. Al mes 6, no hi va haver tendències clares respecte a la PA ni en la freqüència cardíaca en el braç de TTF, ni tampoc en l'afectació de la PA en el braç de TAF + TIM. Tot i això, la freqüència cardíaca va disminuir en el grup dels TAF + TIM, amb diferències respecte a la TTF (-1,9 bpm vs. -4,9 bpm; $p < 0,001$).

Esdeveniments adversos greus

Hi va haver 34 EA greus (19 en TTF), i cap d'aquest es va relacionar definitivament o possiblement amb el tractament. Tampoc es va relacionar cap EA greu amb DE-111.

Morts

Cap pacient va morir en els assaigs clínics de TTF o DE-111.

Discontinuations per esdeveniments adversos

En l'estudi de Holló *et al.*, 11 pacients (7 en TTF i 4 en TIM + TAF) van discontinuar per EA, majoritàriament esdeveniments oculars d'intensitat mitjana (desconfort, hiperèmia, irritació, secreció ocular, ull sec, edema ocular, eritema, conjuntivitis, sensació de cos estrany, dolor i fotofòbia). Només 1 EA va ser no ocular en cada grup (urticària en TTF i dispnea en TIM + TAF).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat als principis actius o excipients.
- Malaltia reactiva de les vies respiratòries inclosa l'asma bronquial, antecedents d'asma bronquial i l'MPOC greu.
- Bradicàrdia sinusal, síndrome del node sinusal malalt, inclòs el bloqueig sinoatrial i el bloqueig auriculoventricular de segon o tercer grau no controlat amb marcapassos. Insuficiència cardíaca simptomàtica i xoc cardiogènic.

Precaucions

- Efectes sistèmics: es poden observar les mateixes RA cardiovasculars (CV), pulmonars i d'altres tipus que les observades amb els agents sistèmics, tot i que amb una menor incidència.
- Trastorns cardíacs: en pacients amb malalties CV/hipotensió, s'han de valorar alternatives farmacològiques. Només es poden administrar amb precaució en bloqueig cardíac de primer grau.
- Trastorns vasculars: els pacients amb trastorns de la circulació perifèrica greus (com a formes greus de la malaltia/síndrome de Raynaud) s'han de tractar amb precaució.
- Trastorns respiratoris: s'han descrit reaccions greus en pacients asmàtics després de l'administració de BB oftàlmics. En l'MPOC lleu/moderada s'ha d'utilitzar amb precaució si el benefici supera el risc.
- Diabetis/hipertiroidisme: poden emmascarar els signes de la hipoglucèmia i de l'hipertiroidisme.
- Malalties de la còrnia: els BB oftàlmics poden provocar sequedat ocular. Els pacients amb malalties de la còrnia s'han de tractar amb precaució.
- Altres BB: l'efecte sobre la PIO o els EA poden ser additius si s'administra conjuntament amb BB sistèmics.
- Glaucoma d'angle tancat: si s'utilitza TIM per reduir la PIO elevada en glaucoma d'angle tancat, s'ha d'utilitzar conjuntament amb un miòtic.
- Reaccions anafilàctiques: els pacients amb historial d'atòpia o reaccions anafilàctiques poden ser més reactius a l'exposició repetida als al·lèrgens i no respondre a les dosis habituals d'adrenalina.
- Despreniment coroidal: s'han descrit casos de despreniment coroidal amb l'administració de teràpies de supressors aquosos (com TIM o acetazolamida) després de procediments d'infiltració.
- Anestèsia quirúrgica: poden bloquejar els efectes beta-agonistes sistèmics de, per exemple, l'adrenalina. Si el pacient està prenent TIM s'ha d'informar l'anestesista.

Interaccions

- Hi ha la possibilitat d'un efecte additiu que provoqui hipotensió o bradicàrdia considerable si s'administra conjuntament amb antagonistes del calci, BB, antiarrítmics (inclosa amiodarona), glucòsids digitàlics, parasimpaticomimètics o guanetidina.
- Poden exacerbar la hipertensió de rebot que es pot produir després de l'abandonament de clonidina.

- S'ha informat de bloqueigs beta-sistèmics potenciats (p. ex. menor ritme cardíac, depressió) durant tractaments combinats amb inhibidors de CYP2D6 (p. ex. quinidina, fluoxetina o paroxetina) i TIM.
- S'ha informat de casos de midriasi per utilització concomitant de BB oftàlmics i adrenalina.

6.3. Pla de gestió de riscos²⁴

El Pla de gestió de riscos inclou els riscos importants detectats considerats rellevants següents: la hiperpigmentació, malaltia de la via aèria reactiva, incloent-hi asma bronquial / història d'asma bronquial, MPOC greu, bradicàrdia sinusal, síndrome del node sinusal malalt (incloent-hi bloqueig sinoauricular), bloqueig auriculoventricular de 2n o 3r grau sense marcapassos, insuficiència cardíaca / xoc cardiogènic.

Els riscos considerats com a potencials van ser els trastorns vasculars, emmascarament dels símptomes d'hipoglucèmia en pacients amb diabetis, emmascarament de la tirotoxicosi, anestèsia quirúrgica, despreniment coroidal, anafilaxi. Es considera que hi ha manca d'informació o que les dades són limitades en IH/IR, en embaràs/lactància i en pediatria.

En aquest cas es consideren suficients les mesures de farmacovigilància habitual per cobrir el risc dels possibles esdeveniments adversos.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Tal com exigeix l'EMA per a l'aprovació de les combinacions a dosis fixes, el comparador dels ACA van ser els monocomponents administrats en monoteràpia i de forma concomitant. Els ACA inclosos es consideren estudis amb disseny i qualitat acceptable, amb un risc baix de biaix i un nivell d'evidència 1+ (segons els instruments proposats pel SIGN).

El nombre de pacients inclosos als estudis es considera adequat i els diferents pacients inclosos representen la població catalana, ja que inclou una gran proporció de pacients amb GAO primari ($\approx 2/3$ de la població) i pacients amb HTO. La dosi utilitzada és l'aprovada a la fitxa tècnica. S'ha de tenir en compte que l'estudi de no inferioritat va incloure aproximadament un 30% de pacients sense tractament previ, situació que no es preveu per indicació.

La PIO és una variable subrogada que s'ha utilitzat tradicionalment en l'àmbit de la recerca. L'ús d'aquesta com un criteri de valoració indirecte es basa en l'evidència epidemiològica que relaciona PIO amb el risc de conversió d'HTO a GAO i de la progressió del glaucoma. No obstant això, tot i que és el factor de risc més important de glaucoma, presenta una correlació imperfecta amb els resultats clínicament rellevants de la malaltia perquè molts pacients poden progressar cap a pèrdua de visió tot i un PIO baixa i molts pacients amb PIO elevada mai arriben a desenvolupar cap canvi funcional significatiu.²⁴

Les variables secundàries incloses es consideren adients. En qualsevol cas, destaca una manca de presentacions de resultats i una falta d'anàlisi estadística d'algunes variables secundàries en ambdós estudis, com per exemple en les diferents definicions de responedors o les dades per intenció de tractar (ITT) / per protocol (PP).

Un inconvenient rellevant del disseny de l'estudi és la durada, de 6 mesos, perquè és un tractament que habitualment s'utilitza a llarg termini. Tot i això, l'eficàcia i la seguretat ve avalada per les dades dels monocomponents. L'anàlisi de les dades és correcta amb una anàlisi PP en l'assaig de no inferioritat i un ITT en el de superioritat, i amb dades coherents entre les dues anàlisis en ambdós estudis.

En l'estudi de Holló *et al.*, el flux de pacients no és del tot clar. Es van aleatoritzar 201 pacients i 199, en el i en l'anàlisi PP només hi va haver 183 per i 190 (91,0% vs. 95,5%) per TTF i TIM + TAF, respectivament. S'indica que 7 i 4 discontinuen de TTF i TIM + TAF per EA, però no així la resta.

En l'estudi de no inferioritat, es considera adequat el marge de no inferioritat d'1,5 mmHg tal com s'ha fet en altres estudis de no inferioritat en tractaments del GAO. En aquest estudi destaca que tant en la variable primària com en les secundàries hi va haver una lleugera tendència numèrica (no estadística) al fet que la resposta amb TAF + TIM sigui superior a la TTF. Només es va observar significació estadística a favor de TAF + TIM en la PIO diürna (8 h i 4 h) a la setmana 2. Respecte a això, TIM presenta una petita menor exposició administrat en combinació que com a monocomponent perquè la TTF s'administra diàriament en lloc de cada 12 h com el timolol com a monocomponent. Que aquesta menor exposició ja relatada en els estudis farmacocinètics pugui tenir una expressió clínica es veu reforçada perquè al mes 6 la freqüència cardíaca disminueix més en el braç de TIM + TAF que en TTF, reacció adversa sistèmica que es pot associar al TIM.

En l'assaig de superioritat s'ha de destacar que la superioritat de TTF respecte a TIM està al límit de la significació estadística ($p = 0,044$) i la significació clínica d'aquestes dades és més que dubtosa ($-0,885$ mmHg). Aquesta dada també podria tenir relació amb la menor exposició de TIM.

Respecte a la posologia, la TTF facilita 1 instil·lació diària enlloc de 3, però en la pràctica clínica es podria utilitzar la combinació conjuntament amb un col·liri de TIM per optimitzar-ne la dosi, situació no prevista a la fitxa tècnica, i no avalada per l'evidència.

Com a resum, amb els assaigs disponibles es pot concloure que:

- La combinació té una eficàcia superior que la monoteràpia. Tot i això, la magnitud de la superioritat és modesta, ja que disminueix -0,89 mmHg respecte a TIM i -1,52 mmHg respecte a TAF.
- L'efecte de la combinació és no inferior als dels monocomponents administrats de forma concomitant, tot i que hi ha tendència numèrica de TAF + TIM d'obtenir reduccions de PIO lleugerament majors, probablement deguda al fet que TIM s'administra com a monocomponent dues vegades al dia.
- La seguretat és similar als components per separat, i no s'ha detectat cap reacció de rellevància davant d'aquests. El perfil de seguretat dels monocomponents és conegut per l'ampi ús d'aquests.

No es poden fer comparacions dels monocomponents respecte a altres fàrmacs, o de la combinació respecte a altres combinacions i no es disposen d'assaigs comparatius entre les diferents aPG utilitzades.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost incremental

A la taula 4, es presenten els costos del tractament amb TTF davant del cost dels comparadors.

Taula 4. Cost de TTF i dels seus comparadors

	Sense conservants				Amb conservants a dosis fixes
	A dosis fixes		Com a monocomponents		
	TTF	TIM + BMT	TIM + TAF	TIM + LAT	TIM + LAT
Presentació	Taptiqom® 15 mcg/ml + 5 mg/ml col·liri. 30 envasos unidosis	Ganfort® 0,3 mg/ml + 5 mg/ml col·liri. 30 envasos unidosis	Timabak® 2,5-5 mg/ml col·liri. 5 ml envàs ^u + Saflutan® 15 mcg/ml col·liri. 30 envasos unidosis	Timabak® 2,5 i 5 mg/ml col·liri. 5 ml envàs ^u + Monoprost® 50 mcg/ml col·liri. 30 envasos unidosis	Timolol/latanoprost EFG. 2,5 mg/ml col·liri. 5 ml envàs
Preu envàs / preu unitari [†]	26,82 € / 0,89 €	25,84 € / 0,86 €	TIM: 8,27 € - 8,9 € TAF: 26,82 €	TIM: 8,27 € - 8,9 € LAT: 15,61 € / 0,52 €	8,93 €
Posologia	1 envàs / dia	1 envàs / dia	TIM: 4 gotes / dia (25 dies / envàs) TAF: 1 envàs / dia	TIM: 4 gotes / dia (25 dies / envàs) LAT: 1 envàs / dia	2 gotes / dia (28 dies / envàs)
Cost dia*	0,89 €	0,86 €	TIM: 0,33 € - 0,36 € TAF: 0,894 € TOTAL:1,22€ -1,25€	TIM: 0,33 € - 0,36 € LAT: 0,52 € TOTAL: 0,85 € - 0,88€	0,32 €
Cost tractament anual	326,31 €	314,38 €	447,05 € - 456,25 €	310,65 € - 319,85 €	116,40 €
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador) [‡]	-	+11,9 €	-120,7 € a -129,9 €	+6,5 € a +15,7 €	+209,91€

[†] PVP IVA en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), juny de 2017.

[‡] Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

^u Medicament no finançat a càrrec del Sistema nacional de Salut

* Per al càlcul del cost es considera sempre afectació dels dos ulls, si el col·liri té suficient contingut per a aquesta posologia es calcularà una durada/envàs de 28 dies (caducitat), si no, fins al període que permeti amb l'aproximació 20 gotes = 1 ml.

Com a resum del cost comparatiu de TTF :

- **Respecte a formulacions sense conservants:** TTF sense conservants té un menor cost que els monocomponents, però és lleugerament més costós que l'única altra combinació d'un aPG + BB sense conservants. D'altra banda, és aproximadament un 10% més car que l'aPG de referència (latanoprost) més el timolol per separat, ambdós sense conservants.
- **Respecte a formulacions amb conservants:** TTF sense conservants té un cost molt superior l'aPG de referència (latanoprost) més el timolol a dosis fixes amb conservants.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

En el període maig 2016 – maig 2017 amb càrrec al CatSalut, 6.137 pacients es van tractar amb una combinació d'un BB/aPG a dosis fixes sense conservants, 522 d'aquests van rebre Taptiqom®. Això va suposar una despesa de 56.000 €, amb el creixement més marcat en els últims 6 mesos. El juny de 2017, aproximadament un 10% dels tractats amb tafluprost porta la combinació a dosis fixes i el 90% com a monocomponent.

- Suposant que els pacients simplifiquin l'ús dels monocomponents a Taptiqom, l'impacte pressupostari serà neutre ja que timolol sense conservants en monoteràpia no està finançat i el cost total serà negatiu (aproximadament 120-130 €/anuals). Tot i això, se sap que amb les combinacions a dosis fixes amb timolol, a la pràctica clínica es pot afegir un col·liri amb timolol com a monocomponent per optimitzar la dosi d'aquest.
- És difícil preveure el mercat que aconseguirà Taptiqom respecte a l'altra combinació BB/aPG a dosis fixes sense conservants. Si el 10% dels actualment tractats amb l'altra combinació es tractessin amb Taptiqom, l'impacte pressupostari serà de 7.000 € anuals (11,9 € anuals/pacient).

Com a aproximació amb les dades anteriors, s'estima que en els pròxim 2-3 anys hi haurà uns 2.000 pacients tractats amb Taptiqom i suposarà un impacte pressupostari que probablement s'aproparà a la neutralitat.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat. Guía de práctica clínica sobre glaucoma de ángulo abierto, 2016.**¹²
 - Es recomana el tractament inicial del GAO amb un aPG i, en cas que no sigui possible, amb un BB (recomanació forta). Suggereix usar la resta de tractaments com les següents opcions terapèutiques segons les característiques dels pacients (recomanació dèbil). En els pacients en què no s'assoleix la PIO objectiu suggereix afegir fàrmacs d'altres grups (recomanació dèbil).
 - Es suggereix l'ús de combinacions a dosis fixes en pacients amb mala adherència sempre que es mantingui la mateixa posologia que els fàrmacs per separat (recomanació dèbil).
 - Es suggereix l'ús de fàrmacs sense conservants en pacients amb al·lèrgia o intolerància als conservants (recomanació dèbil).
- **Glaucoma: Diagnosis and Management. NICE, 2009.**¹⁰
 - En pacients amb HTO o sospita de GAO, recomana iniciar el tractament segons els valors de PIO, el gruix corneal central (CCT) i l'edat. En pacients amb GAO moderat o de recent diagnòstic, o amb una PIO > 32 recomana un aPG.
 - Es recomana afegir un altre fàrmac si la PIO objectiu no ha estat assolida.
 - Oferir una preparació sense conservants a les persones amb HTO o sospita de GAO i una al·lèrgia als conservants només si estan en alt risc de conversió a GAO (PIO més de 25 i fins a 32 mmHg i CCT menys de 555 micròmetres, o PIO ≥ 32 mmHg). En pacients amb GAO, oferir als pacients que no hagin tolerat la medicació si hi ha evidència que són al·lèrgics.
- **Terminology and Guidelines for Glaucoma (4th Edition). European Glaucoma Society, 2014.**⁹
 - Per valorar el tractament de l'HTO cal tenir en compte la PIO, altres factors de risc com la CCT i les preferències del pacient.
 - El tractament del GAO s'inicia amb monoteràpia i com a tractaments de primera elecció es consideren els aPG, BB, iAC, α-agonistes. Els aPG són els més eficaços per reduir la PIO, seguits dels BB no selectius, els α-agonistes, els BB selectius (betaxolol) i finalment els iAC tòpics. Si el tractament inicial no sembla efectiu o bé el fàrmac no és tolerat, es recomana canviar a una monoteràpia d'una altra família.
 - La teràpia de combinació s'iniciarà quan el fàrmac no aconsegueixi disminuir suficientment la PIO. Es recomana combinar fàrmacs de diferents mecanismes d'acció. Recomana l'ús de TTF respecte a la instil·lació per separat.
- **American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern: Primary Open-Angle Glaucoma, 2015.**¹⁰
 - Recomana que l'elecció del tractament inicial sigui individualitzat en funció del cost, el perfil d'efectes adversos, la posologia i la PIO objectiu. Si no s'assoleix aquesta es recomana canviar de fàrmac o bé afegir-ne un d'una família diferent. Degut a la seva millor eficàcia, tolerància i posologia remarca els aPG com a fàrmacs de primera elecció.

Cap guia esmentada fa recomanacions específiques respecte a TTF.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 5. Recomanacions d'altres organismes sobre TTF

Organisme	País	Estat avaluació	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC) ²⁶	Escòcia	Sí	S'accepta per al seu ús restringit a l'NHS Escòcia dins de seva indicació. Restricció: només per a pacients amb sensibilitat demostrada als conservants. El producte en combinació costa menys que les gotes de tafluprost i timolol sense conservants per separat. 7 d'agost de 2015.
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) ²⁷	Alemanya	Sí	No es demostren efectes positius ni negatius de TTF per a la subpoblació rellevant de pacients pretractats en monoteràpia amb aPG. No hi va haver informació sobre els pacients prèviament tractats amb monoteràpia amb BB. En resum, el benefici afegit de TTF (combinació fixa) davant de TAF + TIM no s'ha demostrat. 30 de març de 2015.

aPG: anàleg de prostaglandines; BB: betablocador; GAO: glaucoma d'angle obert; TAF: tafluprost; TIM: timolol; TTF: tafluprost/timolol combinats a dosis fixes.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 6. Característiques comparades amb els hipotensors oculars tòpics habituals*

Grup	Components	Mecanisme	Reducció de la PIO	Principals efectes secundaris oculars	Principals efectes secundaris sistèmics	Precaucions
aPG	Latanoprost 0,005% Tafluprost 0,0015% Travoprost 0,004% Bimatoprost 0,01-0,03%	Augment del drenatge de l'humor aquós	25-35 %	Hiperèmia conjuntival, coïssor, sensació de cos estrany, pigmentació de l'iris, edema macular cistoide, pigmentació de la pell orbitària, queratopatia epitelial, allargament /hiperpigmentació de les pestanyes, reactivació de la queratitis herpètica, uveïtis anterior.	Migranya, dolor muscular/articular; símptomes gripals, èczema, exacerbació de l'asma.	Glaucoma uveític, tancament i pèrdua vítria en cirurgia de cataractes (poden precipitar edema de màcula cistoide), embaràs (possible teratogen).
BB	Timolol 0,1-0,5% Carteolol 0,5-2,0% Betaxolol 0,5%	Disminució de la producció de l'humor aquós	20-25%	Visió borrosa, sensació de cos estrany, picor, hiperèmia, fotofòbia, queratopatia epitelial (erosió epitelial puntiforme), efecte anestèsic de la còrnia.	Pulmonars: empitjorament del broncospasme/ dispnea en asmàtics. CV: bradicàrdia, arrítmia, ICC, hipotensió, síncope. SNC: trastorns del son, fatiga, confusió, cefalea, alteracions de l'ànim, depressió, vertigen, disminució de la libido, al·lucinacions, amnèsia. GI: nàusees, vòmits. DM: hipoglucèmia en la DM dependent d'insulina.	ICC, bloqueig de la conducció cardíaca, bradicàrdia, asma i MPOC.
iAC	Brinzolamida 1% Dorzolamida 2%	Disminució de la producció de l'humor aquós	20%	Blefarconjuntivitis al·lèrgica, coïssor, al·lèrgia, queratitis puntejada superficial, visió borrosa, glaucoma d'angle tancat, miopia, hipotonia perllongada, despreniment de la coroide, descompensació endotelial corneal.	Sabor amarg, trastorns GI, cefalea, mareig, depressió, fatiga, litiasi renal, al·lèrgia i Stevens-Johnson.	Antecedents de nefrolitiasis / càlculs renals o al·lèrgia / sensibilització a les sulfamides.
α-agonistes	Apraclonidina 0,5-1,0% Brimonidina 0,2%	Disminució de la producció de l'humor aquós (brimonidina també augmenta el drenatge)	25-35% (brimonidina 18-25%)	Conjuntivitis al·lèrgica, midriasi (apraclonidina), uveïtis anterior granulomatosa aguda, hiperèmia conjuntival, augment de la PIO.	Sequedat de boca, cefalea, fatiga, somnolència, mareig, hipotensió arterial (clonidina).	Nens: per la facilitat de creuar la BHE i causar efectes a l'SNC.

aPG: anàlegs de prostaglandines; BB: betabloccador; BHE: barrera hematoencefàlica; CV: cardiovascular; DM: diabetis *mellitus*; GI: gastrointestinal; iAC: inhibidors de l'anhidrasa carbònica; ICC: insuficiència cardíaca congestiva; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica PIO: pressió intraocular; SNC: sistema nerviós central.

*Adaptat i traduït de l'European Glaucoma Society (EUGS). Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition) i del grup de treball de la Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto.

Bibliografia

1. Thylefors B, Negre AD. The global impact of glaucoma. Bulletin of the World Health Organization, 1994, 72 (3): 323-326.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014 Nov;121(11):2081-90.
3. BMJ best practice. Open-angle glaucoma. Desembre, 2016. Disponible a: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph-pdf/373.pdf>
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006 Mar;90(3):262-7.
5. Antón A, Andradá MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. J Glaucoma. 2004 Oct;13(5):371-6.
6. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2009 Dec;116(12):2271-6.
7. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. Ophthalmology. 1998 Nov;105(11):2099-104.
8. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998 Oct;126(4):498-505.
9. European Glaucoma Society (EUGS). Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition); 2014. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: http://www.eugs.org/eng/egs_guidelines_reg.asp?l=1
10. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Glaucoma: diagnosis and management (CG85); 2009. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg85>
11. American Academy of Ophthalmology. Primary Open-Angle Glaucoma- Preferred Practice Pattern; 2015. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp-2015>
12. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB); 2015. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: http://aquas.gencat.cat/es/proyectos/mes_proyectos/guias_eines_decisions/gpc_glaucoma/
13. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. SIMBRINZA® (Brimonidina / Brimonidina). EMA/366328/2014. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); Maig 2014. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003698/WC500170362.pdf
15. Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. J Ocul Pharmacol Ther. Benzalkonium chloride and glaucoma. 2014 Mar-Apr;30(2-3):163-9.
16. Stalmans I, Sunaric Mégevand G, Cordeiro MF, Hommer A, Rossetti L, Goñi F, et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. Eur J Ophthalmol. 2013 Jul-Aug;23(4):518-25.
17. Tressler CS, Beatty R, Lemp MA. Preservative use in topical glaucoma medications. Ocul Surf. 2011 Jul;9(3):140-58.
18. Questions and answers on benzalkonium chloride in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use'. EMA/495737/2013. London (United Kingdom). European Medicines Agency; Maig 2014. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500169459
19. EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. EMA/622721/2009. London (United Kingdom). European Medicines Agency; Desembre 2009. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: www.techtran.co.jp/reportd/emea091208.pdf
20. Fitxa tècnica de Taptiqom® (timolol/tafluprost). Santen Oy. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/80037/FichaTecnica_80037.html
21. Pfeiffer N, Traverso CE, Lorenz K, Saarela V, Liinamaa J, Uusitalo H, et al. A 6-month study comparing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% versus each of its individual preservative-free components. Adv Ther. 2014 Dec;31(12):1228-46.

22. Holló G, Hommer A, Antón López A, Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014 Aug;30(6):468-75.
23. Holló G, Ropo A. Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2015 Jan;31(1):13-6.
24. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh). Decentralised Procedure Public Assessment Report. DE/H/3869/001/DC. Taptiqom® (Timolol/tafluprost); 2014. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: https://mri.cts-mrp.eu/download/DE_H_3869_001_PAR.pdf
25. Medeiros, FA. Biomarkers and surrogate endpoints in glaucoma clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2015 May ; 99(5): 599–603.
26. Tafluprost 15 micrograms/mL and timolol 5mg/mL preservative-free eye drops (Taptiqom®). (1085/15). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2015. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tafluprost_Taptiqom_Abbreviated_FINAL_August_2015_for_website.pdf
27. Tafluprost/timolol – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. A14-49. Cologne (Germany). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). December 2014. [Consulta: juny de 2017]. Disponible a: https://www.iqwig.de/download/A14-49_Tafluprost-timolol_Extract-of-dossier-assessment.pdf